

Complicaciones musculoesqueléticas en el paciente con diabetes mellitus

JOSÉ ANTONIO CETINA-MANZANILLA^{1*}, JOSÉ ANTONIO CETINA-CANTO² Y THELMA ELENA CANTO-CETINA³

¹Servicio de Reumatología, Hospital Star Médica; ²Servicio de Endocrinología, Hospital Star Médica; ³Centro de Investigaciones Regionales Dr. Hideyo Noguchi. Mérida, Yuc., México

RESUMEN

La diabetes y la artritis comparten varias características: alta prevalencia, costos de atención médica considerables, ambas acortan la esperanza de vida, modifican la calidad de vida y son causa de limitación funcional. Más de la mitad de los pacientes diabéticos tienen algún tipo de artritis o de enfermedad reumática. Las complicaciones musculoesqueléticas son más frecuentes en la diabetes de larga evolución, particularmente en la diabetes *mellitus* (DM) tipo 1, pero también están presentes en la DM tipo 2 relacionada con la severidad de la enfermedad. La DM tiene numerosas manifestaciones musculoesqueléticas, unas veces inespecíficas y otras veces reveladoras, que deben ser consideradas para la sospecha de DM. En ocasiones pasan desapercibidas e incluso pueden confundirse con la neuropatía diabética o asociarse a ésta. Las estructuras musculoesqueléticas, articulación, tendones, músculos y piel, son afectadas; su identificación oportuna favorece un mejor pronóstico.

Palabras clave: Diabetes *mellitus*. Enfermedades reumáticas. Complicaciones.

INTRODUCCIÓN

La DM, la obesidad, el sobrepeso, la artritis y la osteoporosis (OP) son problemas de salud mundial.

Dirección para correspondencia:

*José Antonio Cetina-Manzanilla
Hospital Star Médica
Departamento de Endocrinología y Reumatología
Calle, 26-n.º199 fraccionamiento Altabrisa
C.P. 97133, Mérida, Yuc, México
E-mail: drcetinam@prodigy.net.mx

ABSTRACT

Diabetes and Arthritis share several characteristics: high prevalence, costs of considerable medical care, both shorten life expectancy, modify the quality of life and cause functional limitation. More than half of diabetic patients have some type of arthritis or rheumatic disease. Musculoskeletal complications are more frequent in long-term diabetes, particularly in type 1 DM but are also present in type 2 DM related to the severity of the disease. DM has numerous musculoskeletal manifestations, some non-specific and sometimes revealing, that should be considered for suspicion of DM. Sometimes they go unnoticed and may even be confused with diabetic neuropathy or associated with it. The musculoskeletal structures: articulation, tendons, muscles and skin are affected, their timely identification favors a better prognosis. (REV MEX ENDOCRINOL METAB NUTR. 2017;4:177-87)

Corresponding author: José Antonio Cetina-Manzanilla,
drcetinam@prodigy.net.mx

Key words: Mellitus diabetes. Rheumatic diseases. Complications.

Diabetes mellitus y artritis: ¿qué tienen en común?

Ambas son problemas de salud pública, la prevalencia de ambas enfermedades es alta, los costos de atención son considerables, ambas acortan la

Fecha de recepción: 4-10-2017

Fecha de aceptación: 15-10-2017

esperanza de vida, modifican la calidad de vida y son causa de limitación funcional. La artritis y la diabetes no están relacionadas directamente, pero a menudo coexisten. Múltiples desórdenes reumatológicos son más frecuentes en los diabéticos que en la población general¹.

Más de la mitad de los pacientes diabéticos tienen algún tipo de artritis o enfermedad reumática². Las complicaciones musculoesqueléticas son más frecuentes en la DM de larga duración, particularmente en la DM tipo 1, pero también están presentes en la DM tipo 2 relacionadas con la severidad de la enfermedad³.

La DM tiene numerosas manifestaciones musculoesqueléticas, unas veces inespecíficas y otras veces reveladoras como clave diagnóstica; éstas son producto de distintas alteraciones metabólicas características de la diabetes: glicosilación de proteínas, anomalías microvasculares con daño a los vasos sanguíneos y nervios, depósito de proteínas en la matriz extracelular en la piel, estructuras periarticulares, cambios importantes en el tejido conjuntivo y óseo, lo que explica la gran variedad de manifestaciones reumáticas en esta enfermedad⁴.

El comportamiento de la diabetes es crónico con manifestaciones sistémicas generalizadas. Factores que intervienen en su presentación son la duración prolongada de la enfermedad, el pobre control metabólico, la deficiencia de insulina y posiblemente la selección de los fármacos de acuerdo a la enfermedad o las complicaciones presentes.

Las manifestaciones musculoesqueléticas o los problemas reumáticos en el diabético son muy variados y en ocasiones pasan desapercibidos o se confunden con los de la neuropatía diabética. Algunas de estas manifestaciones pueden preceder a la aparición de la diabetes o son más frecuentes entre familiares de diabéticos o prediabéticos, de ahí la importancia de su identificación⁵.

El síntoma predominante es el dolor; con frecuencia hay engrosamiento de tejidos, formación de nódulos, cambios en la piel, atrapamiento de tendones o de nervios como ocurre en el síndrome del túnel del carpo (STC); otras veces hay una disminución en la movilidad articular, lo que ocasiona contractura y limitación funcional.

En la DM se afectan los distintos segmentos musculoesqueléticos (manos, extremidades inferiores, hombro y columna vertebral), y se asocia a diversas entidades que comprometen a los tejidos óseo y conjuntivo.

Existen condiciones o problemas reumáticos relacionados con la DM, condiciones frecuentemente asociadas a la diabetes y, finalmente, otras condiciones que comparten riesgos con esta enfermedad⁶.

OBJETIVO

Describir las manifestaciones musculoesqueléticas en los pacientes con DM.

Complicaciones musculoesqueléticas asociadas a la diabetes *mellitus*.

Las regiones afectadas son: manos, hombros, extremidades inferiores y columna. Se asocia a situaciones comórbidas: osteoartritis (OA) (rodillas), artritis reumatoide (AR), gota y OP.

MANOS

Con frecuencia las manos y los hombros del paciente diabético presentan anomalías musculoesqueléticas, favorecidas por cambios patológicos en la microarquitectura, el tejido conjuntivo y los nervios. En un estudio de 200 pacientes con DM tipo 1 y 2 y 100 controles se encontró una prevalencia mayor en los hombros y las manos que se correlacionó con la duración de la enfermedad, pero no con el tipo de DM⁷.

Síndrome del túnel del carpo

Es un trastorno doloroso causado por la compresión del nervio mediano, entre el ligamento del carpo y otras estructuras dentro del canal del carpo. Se presenta en el 20% de los pacientes diabéticos, pero su incidencia aumenta hasta el 75% cuando se asocia al

síndrome de movilidad articular limitada (SMAL)⁷⁻⁹. La DM se encuentra en el 6-17% de los pacientes con STC¹⁰, y esta alteración es más frecuente en los pre-diabéticos¹¹. El STC se asocia con la duración de la DM, pero no con el control metabólico, nefropatía o retinopatía. Este síndrome se diagnostica basándose en la historia clínica del paciente y los hallazgos característicos de los signos de Tinell y Phalen positivos¹².

La electromiografía y la velocidad de conducción del nervio mediano son importantes para valorar la función motora causada por la compresión del nervio mediano. El manejo del paciente con STC es el mismo en pacientes diabéticos y en no diabéticos⁶.

Contractura de Dupuytren

Se trata de un desorden relativamente frecuente caracterizado por una fibrosis progresiva de la fascia palmar¹³. Es una enfermedad benigna fibroproliferativa lentamente progresiva que empieza con el engrosamiento de la fascia palmar; se aprecia como un nódulo en la palma de la mano doloroso o indoloro y hay rigidez articular y pérdida para la extensión de la superficie palmar de los dedos, lo que se desarrolla en el curso de décadas.

La progresión de los nódulos a bandas longitudinales como cordones sobre la fascia palmar es una de sus características, y los dedos pierden gradualmente la capacidad para extenderse, lo que ocasiona la contractura de uno o más dedos en flexión a nivel de las articulaciones metacarpofalángicas (MCF) e IFP, o ambas¹⁴.

Se desconoce la etiología de la contractura de Dupuytren, pero participan factores genéticos, étnicos, la edad, el género, algunos factores ambientales y otros asociados a diversos padecimientos¹⁵. La contractura de Dupuytren se caracteriza por proliferación fibroblástica y depósito desordenado de colágena con engrosamiento de la fascia. La formación de un nódulo o varios se presenta en la fase proliferativa temprana y es la lesión patognomónica de esta entidad. Los nódulos histológicamente están compuestos por fibroblastos y colágena tipo III; los fibroblastos del músculo liso y los miofibroblastos

están presentes en estos nódulos, en los cuales se ha encontrado un aumento de prostaglandinas que influyen en la contractilidad del miofibroblasto¹⁶. Los tendones flexores no están intrínsecamente involucrados, pero la invasión a la dermis ocasiona el típico arrugamiento de la piel. La presencia de linfocitos CD3 y la expresión de proteínas del complejo mayor de histocompatibilidad sugieren un posible papel de la respuesta inmune mediada por células T¹⁷. La contractura de Dupuytren es más frecuente en personas mayores de 50 años y su prevalencia aumenta con la edad; se asocia a diferentes situaciones^{15,18,19}: en trabajadores expuestos a una vibración manual repetida es más frecuente que en los no expuestos a tal trauma, lo que es motivo de controversia¹⁸. Se presenta en la DM en el 16-42% de los casos. Otras localizaciones de ese desorden son la fibromatosis plantar, la fascitis nodular de la fascia poplítea y la enfermedad de Peyronie^{19,20}. También se relaciona con el tabaquismo y el consumo de alcohol^{21,22}.

Se ha informado de su asociación con los anticonvulsivantes y la epilepsia. La enfermedad de Dupuytren se relaciona con un aumento de la mortalidad, particularmente cuando se inicia antes de los 60 años²³. El diagnóstico es clínico con historia de rigidez indolora de los dedos, engrosamiento característico de la fascia palmar, contractura y formación de nódulos.

El tratamiento está orientado a restaurar la movilidad de los dedos. El estiramiento de los dedos potencialmente puede ocasionar el empeoramiento de la contractura debido a los mecanismos de tensión que regulan los fibroblastos y miofibroblastos. Se recomienda la infiltración local con glucocorticoides, pero los resultados son pobres, y en casos severos la fasciectomía o fasciotomía²⁴, la inyección de colágena y la aponeurotomía percutánea con aguja e incluso la radiación de las manos son cuestionadas.

Tenosinovitis flexora estenosante (dedo en gatillo)

Es un proceso inflamatorio no infeccioso de la vaina tendinosa del tendón flexor de los dedos,



Figura 1. Lesiones nodulares fibrosantes dispuestas en cordones características de la contractura de Dupuytren: hipotrofia y contractura de la eminencia tenar.

incluyendo el pulgar. Los tendones flexores de cada dedo corren en un túnel fibroóseo entre el metacarpo y las articulaciones interfalángicas distales; los tendones superficiales se adosan a la falange media y los tendones profundos, a las falanges distales. El túnel provee nutrición y estabilidad mecánica a los tendones. El uso repetitivo del túnel fibroóseo puede ocasionar irritación o inflamación. El edema del túnel ocurre a nivel de las articulaciones MCF y los nódulos pueden formarse sobre el tendón flexor y quedar atrapados a nivel de las articulaciones MCF, causando el dedo en gatillo²⁵. La DM predispone al desarrollo del dedo en gatillo²⁶. Los pacientes refieren una sensación de chasquido al flexionar el dedo afectado y el dolor se irradia hacia la palma de las manos y la región distal de los dedos²⁷.

La tenosinovitis flexora se presentó en el 5% de 250 pacientes con diabetes tipo 1 con una edad que varió de 3 a 38 años²⁸ y en el 20% de pacientes con diabetes tipo 1 o 2 con una edad de 19 a 62 años⁸. La tenosinovitis del tendón flexor siempre precede a los síntomas mecánicos de flexión del dedo, pero no todos los pacientes presentan tenosinovitis en el momento de la exploración física. El objetivo del tratamiento es reducir la inflamación en la vaina del tendón flexor, permitir movimientos más suaves del tendón y evitar la contractura mediante ejercicios de estiramiento para prevenir una tenosinovitis recurrente²⁹.

Esclerodactilia diabética

La esclerodactilia diabética se caracteriza por el engrosamiento y estiramiento de la piel, que adquiere un aspecto encerado o lustroso, más acentuado en el dorso de los dedos de las manos, y cambios cutáneos que recuerdan a los observados en la esclerodermia. La ausencia del fenómeno de Raynaud, ulceraciones, calcinosis, así como la de autoanticuerpos propios de la esclerodermia, permite orientar el diagnóstico (pseudoesclerodermia)^{30,31}. La esclerodactilia diabética se asocia con el SMAL, aunque puede ocurrir sin compromiso articular. Existe una correlación entre los cambios cutáneos y la duración de la diabetes, aunque hay reportes de que estos cambios pueden ocurrir en diabéticos de reciente inicio. El control glucémico podría ser benéfico en teoría, pero la realidad es que no existe un tratamiento específico para esta alteración³².

Síndrome de movilidad articular limitada

El SMAL, también conocido como queiroartropatía, contractura diabética o síndrome de la mano rígida, se presenta frecuentemente en los pacientes con DM, variando entre el 8 y el 58%^{30,33,34}. Su principal característica es la limitación de los movimientos articulares, más acentuada en las pequeñas articulaciones de las manos^{30,31}. Hay un engrosamiento de la piel, la cual adquiere un aspecto lustroso o encerado, particularmente en la superficie dorsal de los dedos, pero estos cambios pueden ocurrir en ausencia de limitación de la movilidad articular³². Esta condición clínica se confunde con frecuencia con la tenosinovitis flexora, la contractura de Dupuytren y la distrofia simpática refleja (DSR), con las cuales puede coexistir. La limitación en la movilidad articular puede presentarse en ausencia de diabetes con una prevalencia que varía entre el 12 y el 25%^{33,35,36}. El SMAL se presenta tanto en la diabetes tipo 1 como en la tipo 2; su presencia se correlaciona con el aumento de la hemoglobina glucosilada A1c y la duración de la diabetes, aunque puede presentarse al inicio de la misma. Su prevalencia aumenta con la edad y el tabaquismo en diabéticos y en no diabéticos.

Hay una discreta mejoría a largo plazo con el control glucémico. Su patogenia es compleja: se ha conside-



Figura 2. A: signo de oración positivo: contractura en las articulaciones metacarpofalángicas. **B:** *table top test*: piel «encerada» en la superficie dorsal de los dedos.

rado el depósito anormal de colágena en el tejido conjuntivo alrededor de las articulaciones, lo que ocasiona el estiramiento de la piel y trastornos en la movilidad; la glicosilación enzimática y no enzimática de la colágena está alterada, lo que causa resistencia para su degradación, pero la hidratación aumentada de la colágena también contribuye^{31,37,38}. La microangiopatía y la neuropatía pueden contribuir a la contractura mediante la fibrosis y la falta de uso.

Un signo característico para su diagnóstico es el de la oración: el paciente no puede juntar las palmas de las manos. Otro signo conocido, *table top test* (prueba de mesa), consistente en aplanar o pegar la palma de la mano contra la superficie de la mesa, facilita el reconocimiento de la contractura en las articulaciones MCF. Este síndrome se asocia con la duración de la enfermedad, y existen datos no concluyentes relacionados con el control glucémico y con otras complicaciones microvasculares de la DM.

El tratamiento del SMAL es difícil, pero teóricamente el control glucémico puede ayudar. La fisioterapia con estiramiento pasivo palmar y la terapia ocupacional pueden mejorar la función e incluso reducir el riesgo de ulceración en los pies, mas esto no está confirmado³⁹. La inyección de corticosteroides en la vainas de los tendones en la superficie palmar mejora la movilidad articular⁴⁰.

Distrofia simpática refleja

También conocida como síndrome doloroso regional complejo, se caracteriza por un dolor severo y una sensación de quemazón, más frecuentemente localizada en las manos o los pies; se acompaña de inflamación, cambios tróficos en la piel y signos de inestabilidad vasomotora. Cuando afecta a la mano, puede asociarse con dolor o limitación ipsilateral del hombro (síndrome hombro-mano). La DSR puede ser bilateral; las radiografías de la zona afectada muestran placas de OP⁴¹. Se ha descrito en pacientes diabéticos, pero su frecuencia no está bien precisada. Se asocia a capsulitis adhesiva con o sin periartrosis calcificada⁴². Son síntomas característicos el dolor en el hombro o la mano de la extremidad afectada, con cambios cutáneos, una piel lustrosa en su color y temperatura, el aumento de la sensibilidad e inestabilidad vasomotora⁴².

Hombro doloroso

La *American Academy of Orthopedic Surgeons* define el hombro congelado como una condición de severidad variable caracterizada por el desarrollo gradual de una limitación global para los movimientos activos y pasivos del hombro. Las más de las veces los cambios

radiográficos son osteopenia y calcificaciones tendinosas. Esta entidad también se conoce como capsulitis adhesiva, hombro doloroso rígido y periartritis. Para un mejor entendimiento nos referiremos al hombro doloroso como hombro congelado. Se estima que su prevalencia es del 2-5% en la población general^{43,44} y es más frecuente entre la quinta y la sexta décadas de la vida. Esta alteración predomina en las mujeres y afecta al hombro no dominante con mayor frecuencia, pero al cabo de cinco años el 6-17% de los pacientes tienen afectación de los dos hombros⁴⁵.

Esta alteración puede ser primaria (idiopática), pero con frecuencia se asocia a otras condiciones, particularmente a la DM en una proporción del 10-20%^{43,46,47}, y a veces puede preceder a la aparición de ésta. También se asocia con la enfermedad tiroidea^{48,49}, la inmovilización prolongada, la apoplejía, las enfermedades autoinmunes y, ocasionalmente, la enfermedad de Parkinson⁵⁰ y la terapia antiretroviral en pacientes con infección por el VIH⁵¹⁻⁵³. Con mayor frecuencia el hombro congelado es secundario a lesiones propias del hombro tales como el desgarre del manguito rotador, la fractura proximal del húmero o la cirugía del hombro y otros procedimientos quirúrgicos como la cirugía cardíaca y la neurocirugía. La fisiopatología del hombro congelado o capsulitis adhesiva no está bien precisada. La inflamación se ha considerado el mecanismo fisiopatológico, que ocurre en forma localizada alrededor del pliegue axilar de la cápsula glenohumeral, seguida por la formación de adherencias y fibrosis que contactan la sinovial adyacente, así como por el engrosamiento y contractura de la capsula articular, lo cual se ha demostrado por artroscopia. Sin embargo, aún se discute si se trata de un proceso inflamatorio o de una condición fibrosante primaria a través de un proceso algo neurodistrófico. La enfermedad parece afectar particularmente a la región anterosuperior de la cápsula, el ligamento coracohumeral y el manguito rotador⁵⁴. En los casos de apoplejía la alteración patológica se debe a la rigidez resultante de la espasticidad muscular y la subluxación glenohumeral⁵⁵. Los pacientes diabéticos y otros con enfermedades sistémicas tienen un riesgo aumentado. El diagnóstico se confirma por la reducción en el rango de movimientos, la historia clínica y el examen físico. Las radiografías convencionales del hombro, el ultrasonido y la RMI contribuyen al diagnóstico y excluyen otras entidades.

Respecto al tratamiento, en la mayoría de los casos el hombro congelado es una condición autolimitada. La resolución completa no ocurre en muchos pacientes. Se recomienda lo siguiente: terapia física, antiinflamatorios no esteroideos (AINE), infiltración con corticosteroides y en los casos severos tratamiento quirúrgico.

Artropatía neuropática diabética

La diabetes es la causa más frecuente de artropatía neuropática (artropatía de Charcot). Las articulaciones del pie y los tobillos son las más frecuentemente afectadas, con predominio del tobillo⁵⁶⁻⁵⁸; rara vez se localiza en las articulaciones de los miembros superiores⁵⁸. La osteoartropatía diabética es rara: afecta al 0.1-0.4% de los pacientes diabéticos de tipo 1 y 2⁵⁹. No se conoce con precisión su prevalencia, pero en la población diabética es de 1 caso por cada 700 pacientes en ambos tipos de diabetes; habitualmente son diabéticos de larga duración (promedio: 18 años), en la sexta o la séptima décadas de la vida, con neuropatía diabética periférica, pero también los diabéticos jóvenes pueden ser afectados^{58,60}. Las manifestaciones clínicas son variables, pero pueden tener un inicio abrupto con aumento de la temperatura local, enrojecimiento y edema en el pie o el tobillo, con frecuencia precedidas por un trauma menor⁶¹. Pueden presentarse ataques recurrentes o progresar lentamente con edema insidioso de varios meses o años de duración. En el pie hay un colapso del arco de la región media y placas óseas prominentes. La neuroartropatía puede ser bilateral en cerca del 20% de los casos⁶¹.

El promedio de duración de la artropatía de Charcot es de 15 años⁶². El examen físico revela una neuropatía periférica, y son síntomas adicionales los cambios en la piel con eritema, hinchazón, hiperpigmentación o púrpura y ulceraciones en tejidos blandos sobre las áreas afectadas, pérdida o inestabilidad y deformidad articular. El diagnóstico se establece con base en los datos clínicos y los cambios radiográficos, pero la severidad de esta alteración no se correlaciona con la intensidad de los síntomas; dependiendo de la magnitud de la osteoartropatía, pueden presentarse cambios degenerativos con subluxación y fragmentación ósea, osteólisis, reacción periosteal, deformidad arti-

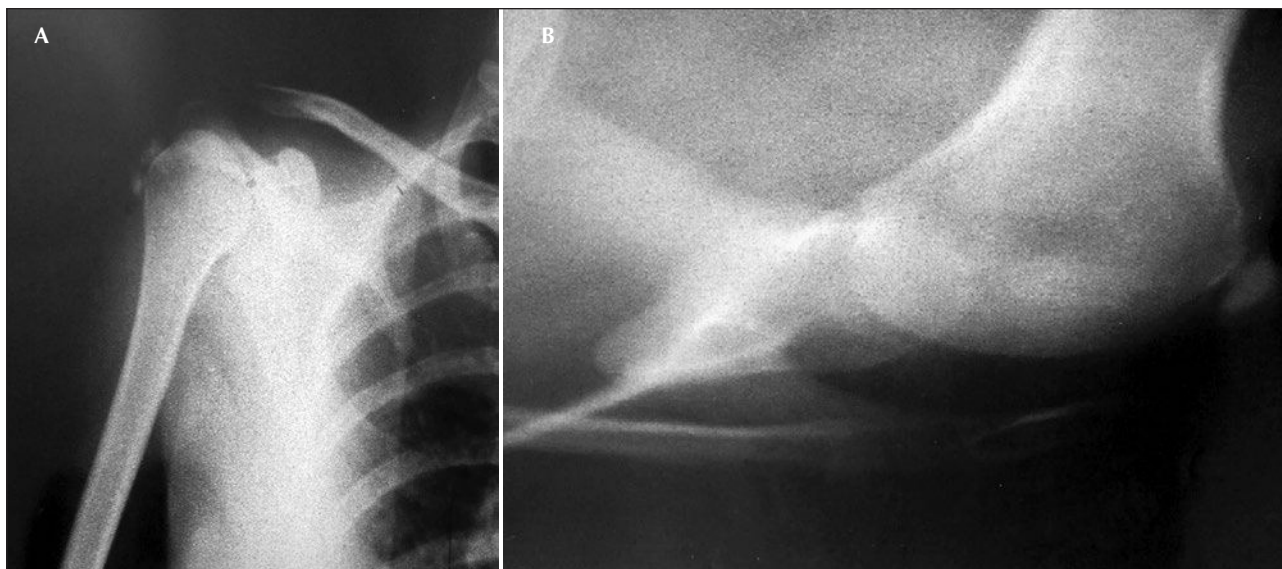


Figura 3. Morfología, densidad y alineación ósea normales. Superficie y espacio articular conservados. Leve esclerosis del troquíter y calcificación adyacente en tejidos blandos.

cular y/o anquilosis. La tomografía computarizada no proporciona mayor información acerca de los cambios óseos, pero la RMI y la gammagrafía son de valor asociadas a la radiografía convencional.

La destrucción del hueso se debe a la inflamación y resorción ósea, consecuencia de un trauma mecánico repetido o de una alteración simpática con la consiguiente hiperemia⁶³. El hueso se debilita y la osteopenia se presenta afectando particularmente a la metafisis, lo que provoca el colapso del hueso subcondral⁵ y las estructuras intraarticulares. Existe una asociación entre la fractura en la articulación de Charcot y la baja densidad mineral ósea en el cuello femoral contralateral y la región distal del radio. La inestabilidad articular se asocia con una densidad mineral ósea normal. Su patogenia no está bien definida, pero es probable que se combinen factores mecánicos y vasculares como parte de la neuropatía diabética^{57,61,63,66}. Otra hipótesis no comprobada es la de una respuesta inflamatoria exagerada a un trauma mediada por citosinas proinflamatorias que favorecen la osteoartropatía⁶⁴. Un posible efecto de la asociación a citosinas es sugerido por el hallazgo de actividad osteoclástica aumentada que se ha observado en especímenes de pacientes con artropatía de Charcot⁶⁵⁻⁶⁷. El diagnóstico diferencial incluye procesos degenerativos e inflamatorios, infecciones, tumores, trombosis venosa profunda o trombo-

flebitis. El tratamiento de la neuroartropatía de Charcot es multidisciplinario. En la etapa temprana debe evitarse la sobrecarga en las articulaciones afectadas hasta que desaparezcan el eritema y el edema, y se recomienda reposo e inmovilización. Es importante tomar en cuenta el estadio clínico y radiográfico para determinar la conducta a seguir.

Infarto muscular diabético

El infarto muscular diabético (IMD), que también se conoce como bionecrosis diabética espontánea, se caracteriza por la necrosis isquémica espontánea del aparato musculoesquelético no relacionada con ateroembolismo u oclusión de arterias mayores. Es causa de dolor agudo o subagudo, edema e hipersensibilidad típicamente localizada en el muslo o la pantorrilla⁵.

Se trata de una de las muchas complicaciones micro y macrovasculares de la diabetes, es poco frecuente y se presenta usualmente en diabéticos de larga duración y pobre control, tanto en la DM tipo 1 como en la DM tipo 2, aunque es más frecuente en la primera. En una revisión sistemática de la literatura se identificó a 116 pacientes, la mayoría de los cuales tenían múltiples complicaciones microvasculares, incluyendo nefropatía, retinopatía y/o neuropatía^{5,68}. El promedio de presentación del IMD fue de 43 años

(rango: 19-81 años) y el de la duración de la diabetes, de 14 años⁶⁹. Son hallazgos característicos en la biopsia de músculo de los pacientes afectados la necrosis muscular, el edema y la oclusión de arteriolas y capilares por fibrina^{5,70}. Su patogenia no está bien definida; la hiperglucemia con o sin resistencia de insulina tiene potencialmente efectos adversos sobre la vasculatura arterial. Las plaquetas y los factores de la coagulación pueden estar alterados. Las manifestaciones clínicas son: dolor muscular agudo o subagudo, hinchazón e hipersensibilidad. Los hallazgos de laboratorio son inespecíficos; puede haber un aumento de la creatinfosfocinasa (CPK), leucocitosis y velocidad de sedimentación globular (VSG) aumentada. El diagnóstico definitivo requiere la biopsia del músculo. La imagen de resonancia magnética (RMI) muestra un aumento de la señal T2 en el músculo afectado, la fascia y el tejido subcutáneo⁷¹. La radiografía convencional y el ultrasonido están indicados para investigar la presencia de gas en tejidos blandos y trombosis venosa profunda. El tratamiento consiste en el control de la infección cuando está presente, aspirina, clopidogrel y AINE. La fisioterapia puede causar el empeoramiento del infarto muscular, el cual se resuelve después de varias semanas o meses⁵.

Mal perforante plantar

La úlcera neuropática o mal perforante plantar es la complicación más frecuente de la neuropatía diabética, se considera una herida abierta y, por consiguiente, puede ser la puerta de entrada a infecciones. Se localiza en áreas de presión habitualmente ubicadas en la zona plantar y la parte distal de los dedos, pero puede localizarse en cualquier parte del pie donde exista un aumento de la presión y una pérdida de la sensibilidad. Son características del mal perforante plantar ser indoloro y localizarse típicamente en la cabeza del primer metatarsiano. La neuropatía puede ocasionar malformaciones óseas con dedos en martillo o en garra, lo que genera el aumento de la presión en la cabeza de los metatarsianos; hay atrofia de los músculos flexores y extensores, particularmente de estos últimos; los cambios vasculares favorecen la infección de la región. La úlcera plantar se considera la lesión más característica del pie diabético y se debe a los microtraumatismos asociados a la neuropatía. El

tratamiento se basa en la debridación de las zonas hiperqueratósicas, lo que favorece una cicatrización adecuada. Hay que considerar el empleo de antibióticos dado el riesgo de osteomielitis y evitar las cargas de presión en el pie afectado⁷².

Hiperostosis esquelética idiopática difusa

La hiperostosis esquelética idiopática difusa (DISH) es una entesopatía degenerativa que afecta al esqueleto axial y apendicular, de presentación más frecuente en pacientes con DM. Se caracteriza por la calcificación metaplásica de los ligamentos de la columna vertebral, y en la radiografía lateral de la columna se observa la formación de osteofitos a lo largo de la misma⁷³. Los espacios discales, las articulaciones apofisiarias y las sacroilíacas son respetados. La columna torácica es la más frecuentemente afectada. La DISH puede acompañarse de calcificaciones de otros ligamentos extraarticulares. Su fisiopatología no está bien precisada, pero hay mayor prevalencia en los pacientes diabéticos que en la población general, particularmente en los pacientes con diabetes tipo 2, y en los obesos. Las manifestaciones clínicas son: dolor en el cuello y la espalda con una disminución en el rango de movimiento, pero el dolor generalmente no es de gran intensidad⁷³.

ENFERMEDADES ASOCIADAS

Osteoartritis y diabetes

La obesidad es un riesgo reconocido para la OA de las rodillas y articulaciones que soportan peso⁷⁴ y para la DM tipo 2. No se sabe con precisión si la DM por sí misma, independientemente de los factores mecánicos y metabólicos de la obesidad, es un factor de riesgo para la OA^{75,76}. También puede presentarse entesopatía en las manos de pacientes con DM⁷⁷. Nieves-Plaza, et al.⁷⁸, en un estudio realizado en Puerto Rico en pacientes diabéticos, encontraron 2.18 veces aumentado el riesgo de OA en manos y rodillas. Una cohorte longitudinal mostró que la DM tipo 2 era un factor independiente para la OA severa que

requirió artroplastia de cadera y rodilla, independientemente del índice de masa corporal y la edad.

Gota y diabetes mellitus

Los pacientes con gota tienen con mayor frecuencia DM tipo 2, independientemente de la masa corporal y la historia familiar de DM⁷⁹, al comparar con controles que tienen OA⁸⁰. El riesgo de diabetes parece ser mayor en las mujeres con gota que en los hombres, pero esto es motivo de discusión, ya que la gota es más frecuente en el hombre y en la mujer ocurre con mayor frecuencia después de la menopausia.

Artritis reumatoide y diabetes

Se ha informado de la coexistencia de DM tipo 1 y AR, padecimientos ambos de origen autoinmune. La AR se relaciona con el desarrollo temprano de enfermedad cardiovascular consecuencia de la inflamación sistémica, lo que favorece la aterosclerosis temprana^{3,81}. La inflamación sistémica también se relaciona con la predisposición a presentar DM tipo 2 y resistencia a la insulina⁸²; sin embargo, en otros estudios esto no se ha comprobado. Factores genéticos de riesgo relacionan estos dos padecimientos con el alelo 620W de la proteína tirosina-fosfato gene N22 (PTPn22), compartido por ambos.

La asociación entre la AR y la DM tipo 1 está limitada a un subgrupo específico (anti-CCP + AR) y el riesgo de los pacientes con DM tipo 1 de desarrollar AR se atribuye en parte a la presencia del alelo 620WPTPN22, lo que representa una vía común en ambos padecimientos autoinmunes⁸³.

Diabetes y osteoporosis

La asociación entre DM y OP es motivo de controversia⁸⁴. Las anomalías metabólicas comprometen potencialmente al tejido óseo, la estructura y la densidad mineral ósea⁹¹. En pacientes diabéticos el riesgo de OP se encuentra aumentado, pero el mecanismo es diferente dependiendo de si se trata de diabetes tipo 1 o 2⁸⁵. El inicio de la diabetes en la adolescencia puede ocasionar una disminución del pico de masa

ósea. Se ha informado de un incremento en la densidad mineral ósea en pacientes con DM tipo 2; sin embargo, existe fragilidad ósea⁸⁶, debido a un aumento de la porosidad cortical, lo que contribuye al riesgo para presentar fracturas, independientemente de la densidad mineral ósea. El metabolismo óseo puede afectarse por complicaciones tardías de la diabetes, como ocurre en la insuficiencia renal. El riesgo de fracturas también está aumentado por caídas secundarias a alteraciones visuales, enfermedad cerebrovascular y neuropatía. La pérdida localizada de hueso se relaciona con la neuropatía diabética, lo que aumenta el riesgo de fracturas en los pies y los tobillos. Generalmente, pero no siempre, los estudios de histomorfometría en la DM tipo 2 muestran una disminución del recambio óseo con una reducción en la formación y, en menor grado, resorción óseas⁸⁷. El mecanismo por el cual el recambio óseo disminuye en la DM tipo 1 es multifactorial. Estudios experimentales en ratas urémicas sugieren que la carencia de insulina puede disminuir el recambio óseo⁸⁸; sin embargo, la deficiencia de insulina puede ocurrir en una etapa temprana antes de que se presente el daño renal⁸⁹. El efecto anabólico de la insulina puede ser mediado a través de IGF-1. En la DM tipo 1 los bajos niveles de insulina y de IGF-1 pueden alterar la función osteoblástica⁹⁰. En cambio, en la DM tipo 2 la obesidad induce resistencia a la insulina, lo que causa un aumento en la secreción de insulina y de IGF-1, que potencialmente poseen un efecto anabólico sobre el tejido óseo, lo que parece explicar las diferencias óseas entre ambos tipos de diabetes.

La acumulación de productos finales de la glicación en la colágena como resultado de la hiperglucemia contribuye a la reducción en la formación ósea. Un bajo recambio óseo con una reducción en la mineralización de la matriz ósea y un aumento en la glicosilación de la colágena pueden contribuir a un aumento de la fragilidad ósea^{91,92}.

CONCLUSIONES

Las manifestaciones reumáticas relacionadas con la DM son frecuentes, afectan a ambos tipos de diabetes y tienen una relación bastante estrecha con la

duración de la enfermedad. Con frecuencia pasan desapercibidas y pueden confundirse con las manifestaciones clínicas de la neuropatía diabética.

La amplia variedad de manifestaciones reumáticas se relaciona con alteraciones micro y macrovasculares, alteraciones en las ramificaciones nerviosas y cambios en los tejidos conjuntivo y óseo. Algunas de estas manifestaciones reumáticas son más frecuentes en los familiares de diabéticos y prediabéticos e incluso pueden preceder a la aparición de la diabetes.

La identificación de las manifestaciones reumáticas en la diabetes favorece un tratamiento médico y/o quirúrgico adecuado, con una respuesta bastante exitosa y una mejoría en la calidad de vida.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores manifiestan no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Crispin JC, Alcocer-Varela J. Rheumatologic manifestations of diabetes mellitus. *Am J Med.* 2003;114(9):753-7.
- Burner TW, Rosentghal ASK. Diabetes in rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol.* 2009;21(1):50-4.
- Markenson JA. Rheumatic manifestations of endocrine diseases. *Curr Opin Rheumatol.* 2010;22(1):64-71.
- Lebiedz-Odrobina D, Kay J. Rheumatic manifestations of diabetes mellitus. *Rheum Dis Clin North Am.* 2010;36(4):681-99.
- Hordon LD, Targoff IN, Shefner J, Romain PL. Musculoskeletal complications in diabetes mellitus in UpToDate 201. Wolters Kluwer.
- Cutolo M. Endocrine Disease and the musculoskeletal System. En: Firestein GS, Budd RC, Gabriel LC, Macinnes IB, O'Dell Junior. *Kelley's Textbook of Rheumatology.* Filadelfia: Elsevier Saunders; 2013. p. 1927-33.
- Cagliero A, Apruzzese W, Perlmutter Gs, Nathan DM. Musculoskeletal disorders of the hand and shoulder in patients with diabetes mellitus. *Am J Med.* 2002;112(6):487-90.
- Gamstedt A, Holm-Glad J, Olson CG, Sundström M. Hand abnormalities are strongly associated with the duration of diabetes mellitus. *J Intern.* 1993;234(2):189-93.
- Chaudhuri KR, Davidsson AR, Morris IM. Limited joint mobility and carpal tunnel syndrome in insulin-dependent diabetes. *Br J Rheumatol.* 1989;28:191-4.
- Phalen GS. Reflections on 21 years experience with the carpal-tunnel syndrome. *JAMA.* 1970;212(8):1365-7.
- Gulliford MC, Latinovic R, Charlton J, Hughes RA. Increased incidence of carpal-tunnel syndrome up to 10 years before diagnosis of diabetes. *Diabetes Care.* 2006;29(8):1929-30.
- Perkins BA, Olaleye D, Brill V. Carpal tunnel syndrome in patients with diabetic polyneuropathy. *Diabetes Care.* 2002;25(3):565-9.
- Gudmunsson KG, Johnson T, Amgrimsson R. Guillaume Dupuytren and finger contractures. *Lancet.* 2003;362(9378):165-8.
- Anderson BC. *Office Orthopedics for Primary Care: Diagnosis and Treatment.* 2.^a ed. Filadelfia: WB Saunders; 1999.
- Shih B, Bayat A. Scientific understanding and clinical management of Dupuytren disease. *Nat Rev Rheumatol.* 2010;6(12):715-26.
- Badalamente MA, Hurst LC, Ampson SP. Prostaglandins influence myofibroblast contractility in Dupuytren disease. *J Hand Surg Am.* 1968;13(6):867-71.
- Baird KS, Alwan WH, Corssan JF, Wojciak B. T-cell mediated response in Dupuytren's disease. *Lancet.* 1993;341(8861):1622-3.
- Liss GM, Stock SR. Can Dupuytren's contracture be work-related?: review of the evidence. *Am J Ind Med.* 1996;29(5):521-32.
- Woldridge WE. Four related fibrosing diseases. When you find one, look for another. *Postgrad Med.* 1988;84(2):269-71, 274.
- Wheeler ES, Meals RA. Dupuytren's diathesis a broad-spectrum disease. *Plast Reconstr Surg.* 1981;68(5):781-3.
- Burge P, Hoy G, Regan P, Milne R. Smoking, alcohol and the risk of Dupuytren's contracture. *J Bone Joint Surg Br.* 1997;79(2):206-10.
- Frey M. Risks and prevention of Dupuytren's contracture. *Lancet.* 1997;350(9091):1568.
- Mikkelsen OA, Hoyeraal HM, Sandvik L. Increased mortality in Dupuytren's disease. *J Hand Surg Br.* 1999;24(5):515-8.
- Townley WA, Baker R, Sheppard N, Grobelaar AO. Dupuytren's contracture unfolded. *BMJ.* 2006;332(7538):397-400.
- Anderson BC. *Office Orthopedics for Primary Care: Diagnosis and Treatment.* 3.^a ed. Filadelfia: Elsevier Saunders Company; 2006.
- Stahl S, Kanter Y, Karnielli E. Outcome of trigger finger treatment in diabetes. *J Diabetes Complications.* 1997;11(5):287-90.
- Katzman BM, Steinberg DR, Bozentka DJ, et al. Utility of obtaining radiographs in patients with trigger finger. *Am J Orthoped (Belle Mead NJ).* 1999;28(12):703-5.
- Yosipovitch C, Yosipovitch Z, Karp M, Mukamel M. Trigger finger in young patients with insulin dependent diabetes. *J Rheumatol.* 1990;17(7):951-2.
- Anderson BC, Isaac Z, Ramirez MP (deputy editor.) *Trigger finger (stenosing flexor tenosynovitis).* UpToDate; 2014.
- Jelinek JE. The skin in diabetes. *Diabet Med.* 1993;10(3):201-13.
- Seibold Jr. Digital sclerosis in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *Arthritis Rheum.* 1982;25(11):1357-61.
- Kapoor A, Sibbitt WL Jr. Contractures in diabetes mellitus: the syndrome of limited joint mobility. *Semin Arthritis Rheum.* 1989;18(3):168-80.
- Arkila PE, Kantola IM, Vilkari JS. Limited joint mobility in type 1 diabetic patients: correlation to other diabetic complications. *J Intern Med.* 1994;236(2):215-23.
- Ramchurn N, Mashamba C, Leirtch E, et al. Upper limb musculoskeletal abnormalities and poor metabolic control in diabetes. *Eur J Intern Med.* 2009;20(7):718-21.
- Clarke CF, Piesowicz AT, Spathis GS. Limited joint mobility in children and adolescents with insulin dependent diabetes mellitus. *Ann Rheum Dis.* 1990;49(4):236-7.
- Eadington DW, Patrick AW, Frier BM. Association between connective tissue changes and smoking habit in type 2 diabetes and in non-diabetic humans. *Diabetes Res Clin Pract.* 1991;11(2):121-5.
- Brownlee M, Cerami A, Vlassara H. Advanced glycosylation end products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications. *N Engl J Med.* 1988;318(20):1315-21.
- Lyons TJ, Bailie KE, Dyer DG, et al. Decrease in skin collagen glycation with improved glycemic control in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest.* 1991;87(6):1910-5.
- Duffin AC, Donaghue KC, Potter M, et al. Limited joint mobility in the hands and feet of adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med.* 1999;16(2):125-30.
- Sibbitt WL Jr, Eaton RP. Corticosteroid responsive tenosynovitis is a common pathway for limited joint mobility in the diabetic hand. *J Rheumatol.* 1997;24(5):931-6.
- Kozin F. Painful shoulder and the reflex sympathetic dystrophy syndrome. En: McCarty DJ, ed. *Arthritis and Allied Conditions.* 11.^a ed. Filadelfia: Lea and Febiger; 1989.
- Garcilazo C, Cavallasca JA, Musuruana JL. Shoulder manifestations of diabetes mellitus. *Curr Diabetes Rev.* 2010;6(5):334-40.
- Morén-Hybbinette I, Moritz U, Schersten B. The clinical picture of the painful diabetic shoulder--natural history social consequences and analysis of concomitant hand syndrome. *Acta Med Scand.* 1987;221(1):73-82.
- Reeves B. The natural history of the frozen shoulder syndrome. *Scand J Rheumatol.* 1975;4(4):193-6.
- Risk TE, Pinals RS. Frozen shoulder. *Semin Arthritis Rheum.* 1982;11(4):440-52.
- Lequesne M, Dang N, Bensasson M, Mery C. Increased association of diabetes mellitus with capsulitis of the shoulder and shoulder-hand syndrome. *Scand J Rheumatol.* 1977;6(1):53-6.
- Huang YP, Fann CY, Chiu YH, et al. Association of diabetes mellitus with the risk of developing adhesive capsulitis of the shoulder: a longitudinal

- population-based followup study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(7):1197-202.
48. Wohlgethan JR. Frozen shoulder in hyperthyroidism. *Arthritis Rheum*. 1987;30(8):936-9.
 49. Bowman CA, Jeffcoate WJ, Patnick M, Doherty M. Bilateral adhesive capsulitis, oligoarthritis and proximal myopathy as presentation of hyperthyroidism. *Br J Rheumatol*. 1988;27(1):62-4.
 50. Riley D, Lang AE, Blair RD, Birnbaum A, Reid B. Frozen shoulder and other shoulder disturbances in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1989;52(1):63-6.
 51. Zabraniecki L, Doub A, Mularczyk M, et al. Frozen shoulder: a new delayed complication of protease inhibitor therapy? *Rev Rheum Eng Ed*. 1988;65(1):72-4.
 52. Peyriere H, Mauboussin JM, Rouanet I, et al. Frozen shoulder in HIV patients treated with indinavir: report of three cases. *AIDS*. 1999;13(16):2305-6.
 53. Grasland A, Ziza JM, Raguin G, Pouchot J, Vinceneux P. Adhesive capsulitis of shoulder and treatment with protease inhibitors in patients with human immunodeficiency virus infection: report of 8 cases. *J Rheumatol*. 2000;27(11):2642-6.
 54. Ozaki J, Nakagawa Y, Sakurai G, Tamai S. Recalcitrant chronic adhesive capsulitis of the shoulder. Role of contracture of the coracohumeral ligament and rotator interval in the pathogenesis and treatment. *J Bone Joint Surg Am*. 1989;71(10):1511-5.
 55. Kalichman L, Ratmanský M. Underlying pathology and associated factors of hemiplegic shoulder pain. *Am J Phys Med Rehabil*. 2011;90(9):768-80.
 56. Lee L, Blume PA, Sumpio B. Charcot joint disease in diabetes mellitus. *Ann Vasc Surg*. 2003;17(5):571-80.
 57. Sinha S, Munichoodappa CS, Kozak GP. Neuro-arthropathy (Charcot joints) in diabetes mellitus (clinical study of 101 cases). *Medicine (Baltimore)*. 1972;51(3):191-210.
 58. Sequeira W. The neuropathic joint. *Clin Exp Rheumatol*. 1994;12(3):325-37.
 59. Fabrin J, Larsen K, Holstein PE. Long-term follow up in diabetic Charcot feet with spontaneous onset. *Diabetes Care*. 2000;23(6):796-800.
 60. Stuck RM, Sohn MW, Budiman-Mak E, Lee TA, Weiss KB. Charcot arthropathy risk elevation in the obese diabetic population. *Am J Med*. 2008;121(11):1008-14.
 61. Gurini JM, Charzan JS, Gibbons GW, Habershaw GM. Charcot's disease in diabetic patients. Correct diagnosis can prevent progressive deformity. *Postgrad Med*. 1991;89(4):163-9.
 62. Jeffcoate WJ. Charcot neuro-osteopathy. *Diabetes Metab Res Rev*. 2008;24 Suppl 1:S62-5.
 63. Brower AC, Allman RM. Pathogenesis of the neurotrophic joint vs neurovascular. *Radiology*. 1981;139(2):349-54.
 64. Jeffcoate WJ, Game F, Cavanagh PR. The role of proinflammatory cytokines in the cause of neuropathic osteoarthropathy (acute Charcot foot) in diabetes. *Lancet*. 2005;366(9502):2058-61.
 65. Hordon LD, Helfgott SM, Nathan DM, Romain PL. Diabetic neuropathic arthropathy. UpToDate-Wolters Kluwer; 2017.
 66. Baumhauer JF, O'Keefe RJ, Schon LC, Pinzur MS. Cytokine-induced osteoclastic bone resorption in Charcot arthropathy: an immunohistochemical study. *Foot Ankle Int*. 2006;27(10):797-800.
 67. Wukich DK, Sung W. Charcot arthropathy of the foot and ankle: modern concepts and management review. *J Diabetes Complications*. 2009;23(6):409-26.
 68. Umpierrez GE, Stiles RG, Kleinbart J, Krendel DA, Watts NB. Diabetic Muscle Infarction. *AM J Med*. 1996;101(3):245-50.
 69. Trujillo-Santos AJ. Diabetic muscle infarction: an underdiagnosed complication of long-standing diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26(1):2011-5.
 70. Barohn RJ, Kissel JT. Case-of-the-month: painful thigh mass in a young woman: diabetic muscle infarction. *Muscle Nerve*. 1992;15(7):850-5.
 71. Jelinek JS, Murphey MD, Aboulafia AJ, et al. Muscle infarction in patients with diabetes mellitus: MR imaging findings. *Radiology*. 1999;211(1):241-7.
 72. Boulton AJ, Armstrong DG, Albert SF, et al. Comprehensive foot examination and risk assessment: a report of the task force of the foot care interest group of the American Diabetes Association, with endorsement by the American Association of Clinical Endocrinologists. *Diabetes Care*. 2008;31(8):1679-85.
 73. Sencan D, Elden H, Nacitarhan V. The prevalence of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis in patients with diabetes mellitus. *Rheumatol Int*. 2005;25(7):518-21.
 74. Hochberg MC. Epidemiology of osteoarthritis: current concepts and new insights. *J Rheumatol Suppl*. 1991;27:4-6.
 75. Forgacs SS. Diabetes mellitus and rheumatic disease. *Clin Rheum Dis*. 1986;12(3):729-53.
 76. Horn CA, Bradley JD, Brandt KD, Kreipke DL, Slowman SD, Kalasinski LA. Impairment of osteophyte formation in hyperglycemic patients with type 2 diabetes mellitus and knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 1992;35(3):336-42.
 77. Gibson N, Guermazi A, Clancy M, et al. Relation of hand enthesophytes with enthesopathy: is osteoarthritis related to a systemic enthesopathy? *J Rheumatol*. 2012;39(2):359-64.
 78. Nieves-Plaza M, Castro-Santana LE, Font YM, Mayor AM, Vilá LM. Association of hand or knee osteoarthritis with diabetes mellitus in a population of Hispanics from Puerto Rico. *J Clin Rheumatol*. 2013;19(1):1-6.
 79. Choi HK, De Vera MA, Krishnan E. Gout and the risk of type 2 diabetes among men with a high cardiovascular risk profile. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(10):1567-70.
 80. Kim SC, Lui J, Solomon DH. Risk of incident diabetes in patients with gout: a cohort study. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(1):273-80.
 81. Jara Quezada LJ, Saavedra Salinas MA, Vera Lastra O, Alcalá-Márquez M. Enfermedades endocrinológicas y metabólicas. En: Alarcón-Segovia D, Molina MJ, Molina JF, Catoggio I, Cardiel MH, Angulo JM. Tratado hispanoamericano de reumatología. Bogotá, Colombia: Nomos; 2006. p. 1285-99.
 82. Simard JF, Mittleman MA. Prevalent rheumatoid arthritis and diabetes among NHANES II participants aged 60 and older. *J Rheumatol*. 2007;34(3):469-73.
 83. Liao KP, Gunnarsson M, Kallberg H, et al. Specific association of type 2 diabetes mellitus with anticyclic citrullinated peptide-positive rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009;60(3):653-60.
 84. Bouillon R. Diabetic bone disease. *Calcif Tissue Int*. 1991;49(3):155-60.
 85. Hordon LD. Bone diseases in diabetes mellitus. En: Nathan DM, Drezner MK, Mulder JE, eds. UpToDate; 2014.
 86. Tuominen JT, Impivaara O, Puukka P, Ronnemaa T. Bone mineral density in patients with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 1999;22(7):1196-200.
 87. McNair P. Bone mineral metabolism in human type (insulin dependent) diabetes mellitus. *Dan Med Bull*. 1988;35(2):109-21.
 88. Jara A, Bover J, Felsenfeld AJ. Development of secondary hyperparathyroidism and bone disease in diabetic rats with renal failure. *Kidney Int*. 1995;47(6):1746-51.
 89. Andress DL, Kopp JB, Maloney NA, Coburn JW, Sherrard DJ. Early deposition of aluminum in bone in diabetic patients on hemodialysis. *N Engl J Med*. 1987;316(6):292-6.
 90. Vincenti F, Arnaud SB, Recker R, et al. Parathyroid and bone response of the diabetic patient to uremia. *Kidney Int*. 1984;25(4):677-82.
 91. Epstein S, Lertoth D. Diabetes and fragility fractures - a burgeoning epidemic? *Bone*. 2008;43(1):3-6.
 92. Krakauer JC, McKenna MJ, Buderer NF, Rao DS, Whitehouse FW, Parfitt AM. Bone loss and bone turnover in diabetes. *Diabetes*. 1995;44(7):775-82.